

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Mohsen CHARIF EMAMI

Né le 25 septembre 1907 à Téhéran.

PEUT-ON ESPÉRER BLANCHIR LES MÉLANODERMIES AVEC LA VITAMINE C (ACIDE ASCORBIQUE)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

716

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Mohsen CHARIF EMAMI

Né le 25 septembre 1907 à Téhéran.

PEUT-ON ESPÉRER BLANCHIR LES MÉLANODERMIES AVEC LA VITAMINE C

(ACIDE ASCORBIQUE)

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	CLOQUET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri). Pathologie médicale.
BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.
BOULIN. . . Pathologie médicale.
BULLIARD. . . Histologie.
CATHALA. . . Pathologie médicale.
CHEVALLIER. Pathologie médicale.
DOGNON. . . Physique.
FEY. . . . Urologie.
GALLIARD. . Parasitologie.
GASTINEL. . Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
GAYET. . . . Physiologie.
GIROUD. . . . Histologie.
HAGUENAU. . Pathologie médicale.
HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD. . . . Pharmacologie.
HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
JOANNON. . . Hygiène.
LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
LACOMME. . . Obstétrique.
LANTUÉJOL. . Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J LÉVY. Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
MOREAU. . . . Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN. . . Pathologie médicale
OBERLING. . . Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
PORTES. . . . Obstétrique.
RICHT. . . . Physiologie.
SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
SÈNÈQUE. . . . Pathologie chirurgicale.
TROISIER. . . Pathologie expérimentale.
TURPIN. . . . Pathologie médicale.
VIGNES. . . . Obstétrique.
WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET. . . Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. . . Anatomie pathologique.
NEVEU LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . .	} Clinique médicale.	BASSET. .	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCC . .	
AUBERTIN .		CADENAT .	
BRULE . .		GATELLIER.	
CHABROL. .		HEITZ-BOYER	
CHIRAY . .		MOURE. .	
DONZELOT .		QUÉNU. .	
DUVOIR . .		SCHWARTZ	
LIAN . . .		VELTER .	
PASTEUR VAL- LERY RADOT			
SÉZARY . .			

ECALLE . .	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT.	
LE LORIER .	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER. .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique
LEDOUX-LÉBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SA MAJESTÉ IMPÉRIALE
REZA SCHAH PAHLAVI

Notre auguste souverain.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

Trop tôt enlevée à mon affection.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui fut pour moi un exemple d'énergie et de travail.

*Que cette thèse qu'il aurait
été heureux de connaître lui
soit dédiée.*

A MON ONCLE

MONSIEUR BAGHER NÉZAM

*Qui fut notre éducateur et
dont les conseils paternels nous
ont été d'un grand appui.*

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LÆPER

Professeur de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

Membre de l'Académie de Médecine.

Commandeur de la Légion d'honneur.

Que nous tenons à remercier particulièrement pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner dans son service et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LEMAIRE
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine,
Médecin des hôpitaux.

*Que nous remercions pour
le sujet de cette thèse et les con-
seils qu'il nous a prodigués
dans l'élaboration de ce tra-
vail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS DEVRAIGNE
Accoucheur à l'hôpital Lariboisière.

*Avec l'expression de nos
plus vifs remerciements et pro-
fondes grâces pour le pré-
cieux enseignement dont il
nous a fait bénéficier pendant
notre stage dans son service.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN COTTET
Chef de clinique de la Faculté de Médecine.

*Qui nous a guidé avec tant
de bienveillance au cours de
cette thèse; en témoignage de
ma profonde reconnaissance.*

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Au terme de nos études nous exprimons notre gratitude envers ceux dont la bienveillance nous a rendu facile la tâche.

Les liens d'amitié et les rapports intellectuels qui ont toujours existé entre l'Iran et la France, ont suscité depuis longtemps chez nous le besoin de venir puiser en France les bienfaits de la science moderne.

Mais c'est surtout sous le règne de Sa Majesté Impériale Reza Schah Pahlavi restaurateur de notre pays, que ces relations sont devenues de plus en plus solides.

Le premier souci de cet auguste chef fut l'organisation intellectuelle et scientifique de notre pays. C'est pourquoi dès le début de son avènement il organisa une mission particulière et un office scolaire pour les étudiants qui font leurs études en France.

Aujourd'hui il y a plus de 500 étudiants iraniens dans les grandes écoles et universités de France; parmi eux de nombreux boursiers du gouvernement bénéficient d'un budget annuel de 10 millions de francs environ, budget qui leur est accordé par le gouvernement. D'autre part à Téhéran nous avons l'honneur de l'enseignement de nombreux professeurs français.

Le but de nos études ainsi que notre idéal a toujours été de nous rendre capables de servir dignement notre pays. Ce pays qui a défendu si courageusement la cause de l'humanité et de la civilisation dans les temps les plus

reculés de l'histoire des peuples, a été éclipsé pendant toute une période; il se relève aujourd'hui se rappelant son passé glorieux, et prend conscience de sa destinée et de son rôle dans la collaboration internationale vers le progrès. Et cela grâce aux efforts inlassables, à la volonté ferme, au dévouement sans bornes et à la grandeur d'âme de notre auguste souverain S. M. I. Reza Schah Pahlavi.

Nous lui témoignons ici notre profonde gratitude et nous espérons être utiles à notre pays dans l'avenir.

Nous remercions S. Exc. Ala ancien ministre plénipotentiaire d'Iran en France dont les conseils nous ont toujours été précieux et dont la protection paternelle nous a été d'un grand appui.

Nous aurions mauvaise grâce à ne pas rendre hommage à la France pays d'art, de science, d'humanité, d'harmonie et de culture, où nous avons trouvé un accueil à la fois si aimable et si courtois. Pendant huit ans nous avons profité de sa large hospitalité et de ses immenses trésors scientifiques.

Nous lui devons notre formation médicale et c'est avec ce doux souvenir que nous quitterons bientôt la France pour aller servir la cause de l'Iran.

Mais avant de partir il nous est agréable de pouvoir témoigner ici notre reconnaissance infinie à tous ceux qui par leur amitié, par leur affection, leur bon accueil, ont adouci notre long exil. Les mots nous manquent pour remercier comme il se doit nos Maîtres qui ont façonné notre esprit médical, les chefs de clinique, les internes et tous les camarades qui, sans parcimonie, nous ont aidé de leur expérience et de leurs conseils.

INTRODUCTION

Les récents travaux de Szent-Györgyi sur la vitamine C ainsi que ceux de Muirhead et du Professeur Max Brôdel et de ses collaborateurs consacrés à l'influence de l'acide ascorbique sur la pigmentation nous ont incité sur le conseil de M. le Professeur agrégé Lemaire à prendre cette question comme sujet de notre thèse inaugurale.

Nous passerons tout d'abord en revue les travaux consacrés à la nature chimique de la vitamine C, à son étude pharmacologique, à son absorption et à sa répartition dans les tissus du corps humain et dans les aliments puis nous envisagerons à propos d'un cas observé dans le service de M. le Professeur Lœper son action sur la pigmentation addisonienne.

CHAPITRE PREMIER

NATURE CHIMIQUE DE LA VITAMINE C

Depuis plusieurs années un important débat s'est ouvert sur la nature chimique de la vitamine C; deux auteurs prétendent en effet avoir découvert un corps cristallisé doué d'une activité antiscorbutique et qui serait la vitamine C : l'un Rygh un chimiste suédois, soutient qu'il s'agit d'un dérivé d'un alcaloïde bien connu : la narcotine; ce serait le *méthyl-nor-narcotine*; l'autre un biologiste hongrois, Szent-Györgyi pense que c'est un corps de la famille des sucres : l'acide ascorbique.

La discussion n'est pas close puisqu'aujourd'hui encore il y a des partisans des deux opinions.

Nous allons exposer brièvement les recherches fondamentales faites sur cette question.

I. — RECHERCHES DE BEZSSONOFF.

Il est assez paradoxal de remarquer que les recherches de Rygh et Szent-Györgyi, si contradictoires qu'elles soient, sont toutes deux basées sur les beaux travaux de Bezssonoff.

Cet auteur s'efforça d'extraire la vitamine contenue

dans le chou; après avoir traité du jus de chou frais par l'acétate de plomb en milieu acétique et après l'avoir alcalinisé, il dissolvait à nouveau dans l'acide acétique le précipité obtenu et finalement, par action de l'hydrogène sulfuré, il isolait un composé pulvérulent dont la composition était la suivante :

45,57 % de C.

48,24 % d'O.

6,19 % d'H.

Cette poudre donnée à un cobaye mis au régime scorbutique prévenait le scorbut à la dose de deux milligrammes par jour; elle était donc particulièrement riche en vitamines C.

Cette observation fit penser que la vitamine C était un glucide.

On verra plus loin que Szent-Györgyi n'eut qu'à modifier quelque peu la technique de Bezssonoff, pour obtenir un acide ascorbique; malheureusement Bezssonoff avait donné de ses recherches des interprétations défectueuses qui l'empêchèrent d'aboutir définitivement.

II. — RECHERCHES DE RYGH.

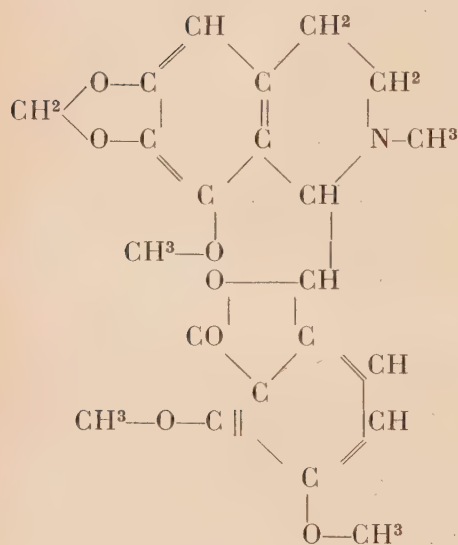
O. Rygh, A. Rygh et Laland (1931) réussirent à extraire du jus d'oranges non mûres un corps cristallisé; Rygh affirma qu'il s'agissait de la narcotine; Laland retrouva par la suite le même corps dans la tomate, le chou, et la pomme de terre.

Le fait que la richesse des fruits en vitamines C augmente au moment de la maturation et qu'inversement la

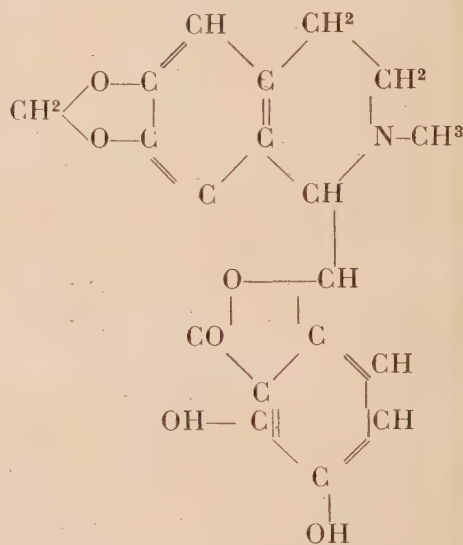
narcotine diminue, conduisit ces auteurs à imaginer que la narcotine était une pro-vitamine C.

Ils étudièrent au point de vue biologique les dérivés de la narcotine et ils virent que l'un d'entre eux la méthyl-nor-narcotine, guérissait le cobaye scorbutique.

Voici les formules de ces deux produits :



narcotine



méthyl-nor-narcotine

La méthyl-nor-narcotine empêcherait, selon Rygh, l'apparition des troubles scorbutiques (hémorragies, diarrhée) mais n'empêcherait pas le dépérissement et la mort des cobayes. De plus il faudrait donner une quantité bien déterminée : 0 mgr. 020 (20 γ) par jour; des doses plus faibles comme 0 mgr. 100 (100 γ) sont inactives.

Cet ensemble de faits peut paraître suspect; d'abord

au cours de ces expériences les cobayes meurent dans les mêmes limites que dans le scorbut habituel (30 jours environ). D'autre part il est assez anormal que de fortes doses soient nuisibles; alors que l'usage des substances contenant des doses 20 fois supérieures à la dose antiscorbutique normale ne semble pas avoir d'action nocive sur le cobaye et est de plus extrêmement efficace.

D'ailleurs les nombreux auteurs qui recommencèrent les expériences de Rygh ne confirmèrent ses résultats ni au point de vue chimique, ni au point de vue biologique (Grant et Smith, Dalmer et Moll, Brügmann, Silva, Harris, Tillmans, King et Waugh).

Plus tard Rygh en 1932 reconnut que la préparation de la narcotine par la méthode de Mathiessen qu'il avait lui-même préconisée donne de mauvais résultats; c'est alors qu'il mit au point une technique nouvelle donnant des résultats certains.

De nombreux auteurs recommencent à ce moment les recherches de Rygh avec la narcotine préparée par la nouvelle méthode et à nouveau ils trouvent des résultats contraires aux siens. Ainsi Reschke, Dann, Spur, Maruyama (ces quatre auteurs travaillant séparément) infirment complètement les résultats de Rygh. C'est en particulier le cas de Spur qui a essayé un échantillon envoyé par Rygh sans obtenir aucune action biologique.

Après ces échecs en 1933 Rygh tend à se rapprocher de Szent-Györgyi; avec quelques auteurs suédois (Göthlin Westin) il soutient encore que la vitamine C est constituée par un phénol qui serait la méthyl-nor-narcotine; mais celle-ci doit être alliée à un autre corps réduc-

teur qui pourrait être l'acide ascorbique de Szent-Györgyi ou un autre sucre réducteur, comme l'acide glucuronique.

A l'appui de cette thèse Rygh invoque deux expériences. Dans l'une la méthyl-nor-narcotine donnée en même temps que le jus d'oranges privé de corps réducteur par un chauffage à haute température aurait prolongé la vie des cobayes au régime scorbutique (expérience imprécise et sans valeur). D'autre part il prétend avoir observé que l'acide glucuronique disparaît de l'urine de cobaye mis au régime scorbutique. Ce dernier fait dont l'interprétation serait à discuter est contredit par Quick qui par des méthodes chimiques très précises a constaté la présence de l'acide glucuronique dans l'urine pendant toute la durée du scorbut. D'ailleurs Dann ayant donné à des cobayes au régime avitaminé un mélange de méthyl-nor-narcotine et d'acide glucuronique eut des résultats absolument négatifs. Signalons enfin que les recherches spectroscopiques de Karrer von Euler et Hellstrâm s'opposent aussi à la conception de Rygh; ces auteurs ont en effet constaté que les bandes d'absorptions ultra-violettes de méthyl-nor-narcotine de Rygh sont différentes de celles de la vitamine C.

On voit donc que la théorie de Rygh s'effondre sur tous les points; actuellement la grande majorité des auteurs considèrent ses recherches comme erronées. A part quelques auteurs suédois personne ne partage plus son point de vue.

III. — RECHERCHES DE SZENT-GYÖRGYI.

Il en est tout autrement pour les recherches de Szent-Györgyi; elles ont été confirmées par une multitude de chercheurs.

C'est en partant de l'étude comparée des substances réductrices dans le règne végétal et le règne animal que Szent-Györgyi fut amené à découvrir la nature de la vitamine C. Il avait remarqué que le nitrate d'argent était énergiquement réduit au contact d'une tranche de cortex surrénal et il en avait déduit la présence d'une substance très réductrice à ce niveau.

Il étudiait par ailleurs un « facteur réducteur » répandu dans de nombreuses plantes et beaucoup plus actif que les peroxydases déjà connues.

Szent-Györgyi entreprit l'isolement de ces corps réducteurs; de la surrénale d'abord il extrait un corps cristallisé ayant sur le nitrate d'argent ce pouvoir réducteur du cortex lui-même.

Il essaie par ailleurs d'extraire des plantes le « facteur réducteur » qu'il y avait reconnu. Il découvre alors que dans la surrénale comme dans le chou ou le jus d'orange, il s'agit du même composé chimique.

C'est un hydrate de carbone de formule brute $C^6H^8O^6$ doué d'une fonction acide, présentant des réactions du sucre et surtout possédant un pouvoir de réduction sans équivalent parmi les substances hydrocarbonées connues.

C'est alors que Szent-Györgyi connaissant l'oxydabi-

lité de vitamine C si bien étudiée par Bezssonoff émit l'hypothèse que son « facteur réducteur » et cette vitamine n'étaient qu'un seul et même corps.

Ayant donné à des cobayes mis au régime avitaminé des minimas quantités du corps cristallisé qu'il avait isolé (1 mmgr. par jour) il vit que ce corps était doué de propriétés antiscorbutiques.

Ce corps serait donc de la vitamine C. Il l'appela acide ascorbique.

Identité de l'acide ascorbique et de la vitamine C.

Une conclusion aussi nouvelle exigeait des preuves nombreuses d'autant plus que Rygh soutenait que l'action anti-scorbutique de l'acide ascorbique pourrait être due à des impuretés entraînées au cours de la cristallisation.

Voici les preuves que donne Szent-Györgyi de l'identité de l'acide ascorbique et de la vitamine C.

1^o *C'est avant tout son action préventive et curative sur le scorbut expérimental du cobaye.* — Cette action a été vérifiée par les plus célèbres spécialistes des vitamines; M^{me} L. Randoïn à Paris, Demole à Bâle, Tillmans à Francfort, von Euler à Stockholm, Silva et Harris en Angleterre. Tous ont confirmé le résultat de Szent-Györgyi.

2^o La surrénale normale possède à la fois un pouvoir réducteur marqué et un pouvoir antiscorbutique élevé (Harris et Ray); on peut en extraire de l'acide ascorbique curatif pour le cobaye.

3° Par contre chez le cobaye avitaminé on note que la surrénale a perdu son pouvoir anti-scorbutique et son pouvoir réducteur : on ne peut plus en extraire de l'acide ascorbique (Harris et Ray, Szent-Györgyi).

4° Dans les tissus les plus différents, végétaux ou animaux, l'activité anti-scorbutique marche parallèlement aux taux de l'acide ascorbique, quelle que soit le mode d'évaluation employé, soit par titrations avec des oxydants (Tillmans) soit par absorption des lumières ultra-violette à 265 μ , longueur d'onde à laquelle l'acide ascorbique montre une absorption spécifique (von Euler et Al.).

5° Enfin l'acide ascorbique est actif, quelle que soit la source utilisée (surrénale, paprika, églantier, etc.) et quelle que soit la voie d'introduction (sous-cutanée ou *per os*) (1) s'il est partiellement détruit par des agents chimiques, le taux d'acide conservé et l'activité anti-scorbutique sont parallèles. Après 5 cristallisations pour obtenir une purification très parfaite, l'acide ne perd rien de son activité anti-scorbutique.

6° Enfin fait capital, les auteurs ont préparé un dérivé mono-acétonique de l'acide ascorbique : ce dérivé cristallise aisément en solution aqueuse et après ébullition se décompose en acétone et acide ascorbique.

Ce dérivé fut ainsi cristallisé plusieurs fois, régénéré en ses composants et l'on vit que l'acide régénéré avait conservé son pouvoir anti-scorbutique.

Cet ensemble de preuves démontre que l'acide ascor-

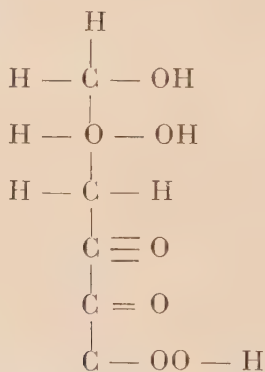
(1) Micheel et Moll ont montré que l'acide ascorbique était actif *per os* ou par injection sous-cutanée, son dérivé monoacétonique est complètement inactif par injection mais actif *per os*.

bique a bien les propriétés de la vitamine C. Il paraît identique à ce corps.

Remarque. — On verra dans le tableau ci-joint un résumé de la technique d'extraction d'après M^{me} Randoïn et Netter.

Constitution de l'acide ascorbique.

On démontra peu à peu dans ce corps de formule globale $C^6H^8O^6$ la présence d'un groupement carboxyle et d'un groupement méthylénique (Karrer, Haworth, Hirst, etc.). Vargha nous montra que les deux alcools étaient un alcool primaire. Haworth, Hirst, Reynolds et Cox donnèrent alors la formule suivante :



Tandis que Micheel et Kraft proposaient une autre formule, car ils pensaient avoir reconnu une furanose :

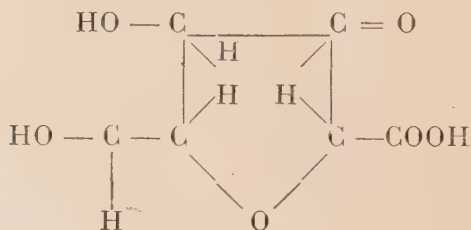


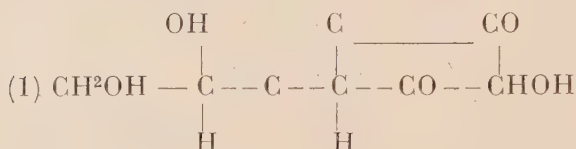
TABLEAU N° 1.

Schéma très simplifié de la préparation de l'acide ascorbique

SURRÉNALES	JUS D'ORANGES
addition d'alcool méthylique et d'une petite quantité d'une cyanure alcalin.	addition d'ammoniaque et d'une petite quantité d'une cyanure alcalin.
Addition d'acétate de Ba.	
solution concentration addition d'acétate de Pb et NH^3 (précipitation en milieu légèrement alcalin)	précipité
précipité décomposition par SO_4H_2 ($\text{PH} = 6$)	solution
solution concentration addition d'alcool à 96° addition d'acétate de Pb saturé (précipitation en milieu légèrement acide)	précipité
précipité mis en solution dans l'acéton décomposition par H_2S	solution
solution acétonique évaporation addition d'éther ou d'éther de pétrole	précipité
précipité huileux dessication, refroidissement à la glacière l'acide ascorbique cristallisé purification : addition d'éther ou d'éther de pétrole à la solution méthylique.	solution

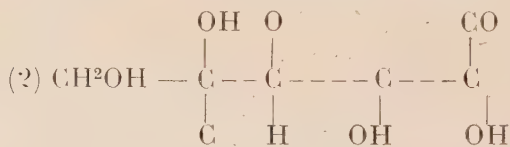
Rendement : 300 mgr. par kg. de glandes surrénales
250 mgr. par 5 litres de jus d'orange.

Une étude approfondie de Haworth et de ses collaborateurs qui utilisèrent en dehors des méthodes chimiques l'examen cristallographique par les rayons X (Cox) et l'examen spectroscopique (Herbert et Hirst) permirent d'aboutir à une nouvelle formule :



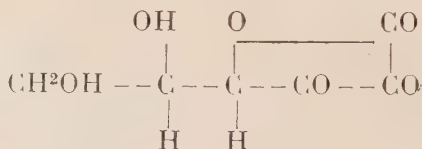
Cette formule a été acceptée par de nombreux auteurs et en particulier Micheel et Kraft ont renoncé à la leur pour se rallier à celle-ci.

Ce corps pourrait être énoisé en



Les formules (1) et (2) sont donc celles de deux corps tautomères représentant l'acide ascorbique.

Le produit d'oxydation réversible est d'après Hirst, Cox, et Reynolds le lactone obtenu à partir de la formule (2)



C'est en se basant sur une formule voisine que Reichstein, Grûsner et Oppenauer ont réalisé les premiers la synthèse de l'acide ascorbique par condensation du d—xylosone avec l'acide cyanhydrique et traitement consécutif par HCL.

Par une méthode analogue Hawarth, Hirst et leurs collaborateurs ont décrit la synthèse des D— et L—acide ascorbique.

Voici les différents temps de la synthèse :

d— di acétone galactose.

↓

d—di acétone de l'acide glucuronique.

↓

d—di acide glucuronique.

↓

L—galactonolacton.

↓

L— galacton amide.

L—xylose.

↓

L—phénylosazone du xylose.

↓

L-xylosan + CyNa en solution aqueuse + CL^2CA
(10 à 20 m.).

↓

$\text{CH}_2\text{OH} - (\text{CHOH})_2 - \text{CO} - \text{CHO}$ (après la séparation du Ca et matière minérale et action du HCl à 1 %).

↓

$$\text{CH}^2\text{OH} - (\text{CHOH})^2 \text{CHO} - \text{HCN} \quad +$$

↓

$$\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})^2\text{CO}-\text{CHOH}-\text{COOH} + \text{HCl} \text{ à } 8 \text{ \% à } 50^\circ$$

↓

$$\text{L}-\text{CH}_2\text{OH}-(\text{CHOH})^2-\text{CH}-\text{CO}-\text{CHOH}-\text{CO}$$

Hawarth admet l'identité du corps qu'il a trouvé par synthèse avec le produit trouvé par Reichstein et ses collaborateurs. Hawarth vérifie par divers procédés qu'il s'agit bien du même acide ascorbique que celui qu'on trouve dans les organes et les plantes.

1° Ce corps donne les mêmes bandes d'absorption au spectroscope.

En solution neutre une bande à 265 μ .

En solution acide une bande à 245 μ .

2° Il vérifie également l'homologie par l'étude des diagrammes aux rayons X (Cox) ils sont superposables.

3° Enfin les dérivés obtenus avec la phénylhydrazine sont les mêmes (1).

Conclusion.

Peut-on dire que l'acide ascorbique est la vitamine C? On peut certes affirmer que l'acide ascorbique est antiscorbutique et cela par lui-même. On ne peut parler comme l'a fait Rygh d'une action biologique due à des impuretés.

On ne peut cependant affirmer absolument que l'acide ascorbique cristallisé extrait des plantes soit sous le même état que lorsqu'il se trouve dans la cellule. (Haworth Zilva).

Mais cette réserve faite il semble cependant que l'iden-

(1) Maurer et Schiedt auraient préparé l'acide analogue ou semblable à l'acide ascorbique par déshydratation de l'acide cétogluconique; cet acide a des propriétés chimiques comparables à celles de l'acide ascorbique (PF = 169° (α) D = 16°) un essai de von Euler aurait démontré qu'il est biologiquement actif.

tité de propriétés chimiques et biologiques entre la vitamine C et l'acide ascorbique peuvent être considérés comme synonymes et nous les utiliserons indifféremment au cours de cet exposé.

PROPRIÉTÉS.
(*Physico-chimiques*).

L'acide ascorbique est un corps cristallisé incolore dont le point de fusion est à 184°-187°. Il est optiquement actif sur la lumière polarisée et son pouvoir rotatoire dans l'alcool méthylique est $(\alpha) D^{20} = 23^\circ$.

Son meilleur solvant est l'alcool méthylique mais il est également soluble dans l'eau et à un degré moindre dans l'alcool éthylique et l'acétone.

Le PH d'une solution aqueuse à 5 % est de 2,2.

L'acide ascorbique donne les réactions de Molish (coloration pourpre avec le naphthol et l'acide sulfurique) et la réaction de l'arcine; d'autre part il donne une osazone avec le phényl-hydrazine.

Action du nitrate d'argent et des oxydants en général.

Les études chimiques effectuées sur l'acide ascorbique ont bien mis en évidence son extraordinaire pouvoir réducteur, ce qui correspond d'ailleurs à ce que l'on connaissait de la vitamine C.

Bien avant son isolement on avait en effet remarqué l'oxydabilité particulière de cette vitamine. Dès 1918 Rossi signalait déjà que le foin séché à l'autoclave perdait son pouvoir anti-scorbutique si on le conservait à

l'air, mais que par contre il le gardait indéfiniment s'il était renfermé dans un récipient clos.

Cette expérience fut le point de départ de nombreuses recherches qui ont précisé l'oxydabilité et le pouvoir réducteur de la vitamine C (Bezssonoff en particulier) recherches qui ont abouti aux recherches de Györgyi.

Les chimistes ont montré l'intérêt que pouvaient offrir les propriétés remarquables de l'acide ascorbique en agissant d'une façon brutale on détermine une oxydation irréversible, mais par oxydation ménagée on obtient au contraire une oxydation réversible (Tillmans, Szent-Györgyi).

L'acide ascorbique avec ses produits d'oxydations constituerait selon Georgescus un système oxydo-réducteur réversible. D'après Laki cependant il n'en serait pas ainsi. Cette apparente contradiction s'expliquerait pour Wurmser et Loureiro par l'existence de formes d'oxydation différentes et par suite la constitution de systèmes à niveaux d'oxydo-réduction distincts.

Cette propriété de s'oxyder en un produit facilement réductible permet de rapprocher cette substance du glutathion et de penser que comme celui-ci elle pourrait servir dans l'organisme de vecteur d'oxygène.

Les propriétés réductives de l'acide ascorbique peuvent être mises facilement en évidence par les réactions suivantes :

Réduction à la liqueur de Fehling à froid.

Réduction de permanganate de potassium en milieu alcalin ou neutre.

Réduction des sels d'argent. On sait que les sels d'ar-

gent sont facilement réduits en milieu alcalin et chaud ; il en est tout autrement à froid et en milieu neutre ou surtout acide.

L'acide ascorbique agit à froid sur le nitrate d'argent neutre ou même acidifié et le réduit à l'état d'argent métallique. Cette réaction est spécifique.

Par ailleurs les propriétés réductrices de l'acide ascorbique ont également permis le dosage chimique de la vitamine C on se sert pour cela de 2-6 : dichlorophénolindophénol (Tillmans).

Rôle biologique.

Le rôle de l'acide ascorbique dans l'organisme est à peu près inconnu ; on sait que l'état d'un organisme qui en est privé se caractérise par des lésions osseuses constituant le scorbut.

Mais parmi les faits observés chez les animaux scorbutiques il en est peu qui paraissent susceptibles d'éclairer le rôle de l'acide ascorbique.

Cependant Höjer avait montré que la respiration des tissus d'un animal en carence C était très diminuée et presque nulle ; divers auteurs et entre autres Szent-Györgyi virent que la respiration du tissu redevenait normale si on lui adjoignait de l'acide ascorbique.

Le rôle essentiel de ce corps serait donc l'utilisation de l'oxygène. Cette propriété est vraisemblablement en rapport avec le grand pouvoir réducteur que nous lui connaissons.

Green à ce propos fait remarquer que tous les auteurs le trouvent habituellement dans les tissus sous forme réduite. Peut-être ce fait est-il en relation avec la présence de glutathion et des substances à fonction SH à côté de la vitamine C. Szent-Györgyi a en effet montré que le glutathion réduisait l'acide ascorbique réversiblement oxydé.

CONTRIBUTION A LA PHARMACOLOGIE
DE L'ACIDE ASCORBIQUE (VITAMINE C).

La substance $C^6H^8O_6$ que Szent-Györgyi a pu extraire tout d'abord de la capsule surrénale et ensuite des plantes et des fruits et qui était considérée comme acide hexuronique a pu être par la suite considéré comme identique avec la vitamine C; elle a reçu le nom d'acide ascorbique. Cette substance qui a la propriété de la vitamine C fut l'objet d'un certain nombre de recherches au point de vue pharmacologique et toxicologique.

A. — *L'acide ascorbique.*

1° *La toxicité d'acide ascorbique.* — A l'occasion d'une administration prolongée par voie buccale chez des rats et injections intra-veineuses chez des lapins il en ressort que l'acide ascorbique n'est pas toxique.

2° *Les effets sur la pression sanguine.* — L'acide ascorbique injecté par voie intraveineuse agit en haute dose d'une manière hypotonique; cet effet n'est pas dû au caractère acide des solutions, mais à une propriété spécifique de l'acide ascorbique.

3° *Effets sur la respiration.* — Enregistrement de la respiration d'un chat au moyen du tambour de Marey, après l'injection d'acide ascorbique, montre que la fréquence respiratoire est peu troublée à un moment où la pression sanguine est déjà fortement tombée; lors des deux doses maxima la fréquence respiratoire diminue.

4° *Effets sur le cœur.* — L'acide ascorbique peut avoir une action inhibitrice sur l'action du cœur, mais seulement en très hautes doses (100 mgr. chez le chien) introduites directement dans la circulation.

5° *Effets sur la musculature mixte.* — L'acide ascorbique est sans effet sensible sur les échanges gazeux. La très faible baisse doit être attribuée à l'accoutumance ou à l'expérience.

6° *Effets sur le sang.* — L'expérience montre que l'acide ascorbique possède une action régénératrice sur les chats rendus anémiques au moyen de la saponine. L'effet se produit par la substance soit administrée par voie buccale ou par voie parentérale.

B. — *L'acide ascorbique en combinaison
avec d'autres substances à effets physiologiques.*

1° *L'activation de l'adrénaline.* — a) L'expérience sur la pression sanguine montre que l'acide ascorbique qui est par lui-même exempt de toute influence sur la pression sanguine augmente les effets presseurs de l'adrénaline.

b) Expérience sur l'utérus isolé montre que : l'acide

ascorbique renforce les effets contractifs de l'adrénaline sur l'utérus isolé de lapin.

2° *L'activation de la choline.* — L'acide ascorbique n'est pas seulement un activateur pour la substance sympathotonique qui est l'adrénaline mais encore pour le parasympathique.

L'intestin grêle isolé du lapin est sensibilisé par l'acide ascorbique à l'action des esthers de choline.

3° *L'activation de la thyroxine.* — L'acide ascorbique est susceptible de renforcer les effets des hormones de la glande thyroïde sur le métabolisme basal.

De faibles doses d'acide ascorbique renforcent les effets de l'hormone thyroïdique, des doses massives l'affaiblissent.

4° *L'acide ascorbique et le foie.* — Nous avons vu que l'acide ascorbique régénère les globules rouges du sang du chat anémié par le saponine. Si l'on ajoute à la médication hépatique une addition ou une multiplication des deux effets obtenus. L'acide ascorbique et le foie aboutissent à une addition des effets sur le sang d'un chat anémié par la saponine.

5° *L'acide ascorbique et l'insuline.* — L'acide ascorbique est sans influence sur la baisse du niveau glycémique provoqué par l'insuline.

6° *L'acide ascorbique et l'hormone sexuelle féminine.* — L'acide ascorbique n'a aucune influence sur les effets de l'hormone sexuelle féminine.

Résumé.

L'acide ascorbique n'est intéressant au point de vue pharmacologique que par son pouvoir régénérateur du sang des animaux anémiques.

L'acide ascorbique est susceptible d'activer les effets de certaines substances, de l'adrénaline, de la thyroxine, de la choline et du principe anti-anémique du foie. Il est sans effet sur l'insuline, sur la diiodothyrosine et l'hormone sexuelle féminine.

ABSORPTION DE LA VITAMINE C.

La question a été étudiée par le professeur A. Giroud et dans la thèse de son élève Leblond. Ces auteurs ont mis au point une réaction histo-chimique par le nitrate d'argent acide qui permet de déceler la vitamine *in vitro* et *in vivo*, fait que Mouriquand a récemment confirmé.

Dans l'organisme, les organes qui sont surtout chargés en vitamine C sont le cortex surrénal, le corps jaune de l'ovaire, le tissu interstitiel du testicule et le lobe glandulaire de l'hypophyse. Les réactions au nitrate d'argent montrent que dans ces organes la vitamine C exerce son pouvoir réducteur avec une intensité particulièrement forte. Le système nerveux et l'épiderme contiennent aussi de la vitamine C mais en quantité beaucoup moins importante.

La vitamine C circule dans l'organisme dans les conditions suivantes : elle est absorbée par tout le tube diges-

tif mais surtout par l'intestin grêle et principalement au niveau des villosités.

Chez le cobaye une demi-heure après l'ingestion, les cellules épithéliales des villosités sont déjà chargées de vitamine C. Trois heures après le sang de ces villosités donne la réaction au nitrate d'argent. La vitamine C est transportée par le sang dans le foie et dans l'organisme et semble-t-il principalement par les globules rouges et non par le sérum.

Aussitôt après on retrouve la vitamine C dans le foie dans lequel elle s'emmagazine (le foie est l'organe du corps dans lequel le taux de la vitamine C subit les plus grandes variations) et de là la vitamine passe dans tout l'organisme dans les organes précédemment énumérés.

Les tissus musculaires interviennent très peu dans la circulation de la vitamine C et ne donnent aucune réaction au nitrate d'argent.

Certains organismes peuvent faire eux-mêmes la synthèse de la vitamine C, d'autres (hommes, singes, porcs, cobayes) en sont incapables ou ne peuvent la faire que d'une manière tout à fait insuffisante; il faut donc que la vitamine C leur soit donnée par apport alimentaire. Le cobaye est particulièrement sensible à l'absence de la vitamine C dans l'alimentation.

Pour Bezssonoff la dose quotidienne d'acide ascorbique nécessaire au cobaye serait de 8 milligrammes par kilo tandis que chez l'homme elle n'est que de 1 milligramme. Une grande partie de la vitamine ingérée, une fois que le taux dans les organes de réserve est atteint, est détruite, une autre partie est éliminée.

La destruction de l'acide ascorbique absorbé est relativement considérable et chez le cobaye, par exemple, 1/10 à 1/5 de l'acide ascorbique ingéré est éliminé, le reste étant détruit et ne pouvant être retrouvé.

Chez l'homme il paraît vraisemblable de penser que l'acide ascorbique est détruit dans des proportions voisines. Lorsque l'animal reçoit tous les jours la même quantité de vitamines C la présence de cette vitamine dans les organes se stabilise à un taux à peu près invariable et tout ce qui est donné à l'organisme est détruit ou éliminé. L'élimination se fait par les reins et par les urines.

RÉPARTITION DE LA VITAMINE C DANS LES TISSUS DU CORPS HUMAIN ET DANS LES ALIMENTS.

Depuis quelques années, les méthodes qui permettent de décélérer la présence de vitamine C dans un tissu animal ou végétal et de la doser ont été très perfectionnées. Deux procédés différents peuvent être employés :

1° Un test biologique qui consiste à nourrir des cobayes avec le produit examiné;

2° Un test chimique qui met en œuvre certains réactifs colorants.

Contrôle biologique.

Deux techniques sont utilisées :

1° *La méthode de Hoger (méthode des dents).* — On donne chaque jour l'aliment à étudier à une série de

cobayes normaux et jeunes. Au bout de onze jours on sacrifie les animaux; on fait des coupes en travers des racines des incisives et on juge la teneur de la ration en vitamines antiscorbutiques d'après l'aspect microscopique des dents;

2° *La méthode de Lesli I. Harris et Isabel Mills (recovery test)*. — On commence à soumettre des cobayes à un régime scorbutigène pendant une dizaine de jours. Ceux qui perdent 10 à 20 grammes en une période de trois jours sont considérés comme de bons sujets d'expérience. Ils reçoivent alors l'aliment étudié au point de vue de sa teneur en vitamines. Si la vitamine C est suffisamment abondante dans le nouveau régime, le poids du cobaye remonte immédiatement. Si la quantité de vitamines apportées aux cobayes est insuffisante le poids des animaux reste stationnaire ou continue à tomber. De toute manière la réponse est donnée en quelques jours.

Colorants indicateurs.

Nous citerons seulement deux indicateurs utilisés pour doser la vitamine C par une méthode colorimétrique.

1° Le réactif Bezssonoff (1921);

2° Le 2-6 dichlorphénolindophénol proposé par W. M. Clark (1924);

3° Les propriétés réductrices de la vitamine C sur le nitrate d'argent par Giroud et Leblond.

RÉPARTITION DE LA VITAMINE C DANS LES ALIMENTS
ET DANS LES ORGANES DE L'HOMME ET DE L'ANIMAL.

Les aliments. — Il était particulièrement intéressant de comparer l'activité anti-scorbutique de l'acide ascorbique fabriqué par synthèse et celle du jus de fruits couramment employé dans l'alimentation.

Jus de fruits. — Un milligramme d'acide ascorbique de synthèse est équivalent à 1 c. c. 5 de jus d'orange.

Un milligramme d'acide ascorbique équivaut à 15 unités internationales (méthode des dents).

Un centimètre cube de jus de citron contient une quantité d'acide ascorbique variant suivant les échantillons entre 1 mgr. 19 et 0 mgr. 69 par centimètres cubes. Sa teneur en acide ascorbique est beaucoup moins constante que celle du jus d'orange (tous ces chiffres sont empruntés à un travail de Lesli et Julius (Harris et Surenda Nath Ray 1933).

Lait de femme. — La teneur du lait de femme en acide ascorbique varie suivant l'époque de la lactation. Pendant la période colostrale elle atteint un maximum et baisse ensuite progressivement. Pendant un mois elle reste à peu près constante (100 c. c. décolorent 40 à 50 c. c. de réactif dichlorphénol-indophénol). Cette valeur est double de celle qu'on trouve dans le lait de marché moyen de bonne qualité.

Dans quelques cas le lait de femme contient quatre fois plus d'acide ascorbique que le lait de vache de bonne qualité.

Lait de vache. — Tandis que la valeur antiscorbutique du lait de femme est assez stable celle du lait de vache (provenant de la même bête) varie beaucoup d'un jour à l'autre. Mais ces variations disparaissent dans le lait de ramassage qui est un mélange de plusieurs laits. La valeur de titration dans le lait de marché répond à 20 ou 25 centimètres cubes du réactif colorant; pour 100 centimètres cubes du lait de vache.

La teneur en vitamines du lait de vaches peut diminuer très sensiblement quand cet aliment est conservé ou transporté dans des conditions défectueuses. La vitamine se conserve assez bien si le lait est enfermé dans des récipients bien clos, bien remplis, et bien refroidis (perte de 3 %). Elle se détruit en grande partie dans les conditions inverses (c'est-à-dire récipient ouvert et température élevée). En quatre heures la perte peut atteindre 50 %.

L'ébullition du lait a peu d'influence contrairement à ce que l'on avait cru pouvoir affirmer. Après trois courtes ébullitions le lait conserve 80 à 85 % de sa teneur initiale en vitamines C. La pasteurisation n'a pas plus d'inconvénients que l'ébullition.

Certains métaux sont sans action sur les vitamines (nickel, aluminium et chromé). D'autres l'endommagent sérieusement (cuivre et argent, surtout sur l'influence de la chaleur).

Le lait sec préparé par la méthode des tambours conserve mieux sa vitamine antiscorbutique que le lait préparé par le procédé de Brouillard.

Le lait concentré sucré est plus riche en vitamine C

que le lait non sucré (le sucre protège contre les oxydations).

Dans le babeure et ses dérivés une partie de la vitamine est détruite pendant l'ébullition, mais celle qui n'est pas détruite par cette opération reste longtemps active.

(Tous ces renseignements sont tirés d'un travail de l'Allemand B. Bleyer 1933).

RÉPARTITION DE L'ACIDE ASCORBIQUE
DANS LES DIFFÉRENTS ORGANES.

(Sang, urine, liquide céphalo-rachidien).

Il est actuellement possible grâce à des méthodes colorimétriques appropriées, de doser l'acide ascorbique dans le sang, les urines, le liquide céphalo-rachidien. (Von Eckelen; Emmeric; Josephy et Wolf 1934).

Ces auteurs ont trouvé plus de vitamines C dans le liquide céphalo-rachidien que dans le sang; le facteur antiscorbutique également plus abondant dans l'urine que dans le sang. Le rein et certains organes peuvent concentrer l'acide ascorbique dans le produit de leur sécrétion. Les globules rouges et le plasma contiennent des proportions de vitamines C.

Viscères. — Surrénales, hypophyse etc. La teneur des différents viscères peut être mesurée grâce aux méthodes biologiques (épreuves des dents chez les cobayes). Elle peut être également appréciée à l'aide de certains réactifs colorants déposés sur des coupes histologiques.

Surrénales. — La corticale paraît imprégnée d'acide ascorbique tandis que la médullaire en est dépourvue (méthode histologique). Cependant la corticale de cer-

tains sujets gorgés de citron et ne présentant aucun signe de scorbut peut paraître dépourvue de vitamine C. Les surrénales ne sont certainement pas les réservoirs où la vitamine antiscorbutique peut s'accumuler.

Hypophyse. — D'après les réactions colorantes l'acide ascorbique serait particulièrement abondant dans le lobe antérieur. Les recherches de contrôle biologique ont montré que le lobe antérieur de l'hypophyse de bœuf a une très grande activité antiscorbutique : 40 à 50 unités internationales par gramme de tissu frais. Chez l'homme la teneur en acide ascorbique serait plus grande dans l'hypophyse que dans les surrénales.

Ovaire. — L'ovaire contient une forte proportion d'acide ascorbique.

Foie. — Le foie contient beaucoup moins d'acide ascorbique que les tissus précédents.

Cristallin et milieu transparent de l'œil. — Grâce à l'examen spectroscopique on peut démontrer la présence d'acide ascorbique dans les milieux transparents de l'œil. D'après Ficher (1934) le cristallin est particulièrement riche en vitamine C à tel point que l'auteur se demande si cet organe ne peut pas la fabriquer lui-même par synthèse. Cette fonction disparaîtrait quand l'œil est atteint de cataracte, sans qu'on puisse dire si cette diminution de la teneur en acide ascorbique accompagne les lésions ou les provoque directement.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET CLINIQUE DE LA PIGMENTATION

1^o DANS LA MALADIE D'ADDISON.

Jusqu'en 1926 de nombreuses théories se sont tour à tour affrontées pour expliquer les processus de la pigmentation addisonienne : certains l'attribuent à la destruction de la glande surrénale, d'autres à l'altération concomittente du sympathique péricapsulaire.

Pour bien comprendre ces différentes théories il est nécessaire de présenter un rapide exposé *du phénomène général de la pigmentation*. Nos connaissances sur ce point se sont beaucoup élargies au cours de ces dernières années grâce aux travaux de Bittorf de Bruno-Bloch et surtout de M. le Professeur Lœper et de ses collaborateurs Garcin, Decourt, Lesure.

La méladodernie surrénale n'est qu'une exagération de la pigmentation normale. Or cette dernière résulte de l'élaboration d'un pigment spécial par un appareil cellulaire situé dans l'épiderme et dans le derme et que de récents travaux nous ont appris à bien connaître.

Le pigment est la mélanine, matière noire, dont la for-

mule chimique exacte ne nous est pas connue. C'est une substance albuminoïde dans laquelle on ne peut pas déceler de fer mais qui par contre est riche en soufre et paraît contenir du phosphore.

Si son origine ne peut être encore exactement précisée en tout cas ce pigment doit être nettement distingué des pigments ferrugineux comme la rubigine qui infiltre les organes profonds dans la cirrhose bronzée et qui dérive directement de la matière colorante du sang. Si la mélanine provient des globules rouges comme l'ont soutenu Virchow, Ehrmann, J. Renaut, ce ne peut être qu'aux dépens de la globine, c'est-à-dire du résidu non ferrugineux laissé par la dissociation de l'hémoglobine (Margain). Certains faits paraissent en faveur de cette origine globulaire : la formation de pigments noirs au dépend de globules rouges dans le tube digestif de la sangsue (Carnot-Castaigne) et l'existence de grains pigmentaires noirs élaborés à l'intérieur même des hématies par l'hématozoaire du paludisme.

Mais ces faits sont trop rares pour justifier une théorie sanguine de la mélanine. Aussi doit-elle être considérée comme résultant de *l'oxydation d'un chromogène* apporté par la circulation jusqu'à la peau, mais qui ne dérive pas nécessairement des globules rouges eux-mêmes. Ce chromogène paraît appartenir à la famille des *acides-aminés*, c'est en effet avec des substances de ce groupe qu'on a pu réaliser des transformations pigmentaires qui éclairent dans une large mesure le problème de la mélanogenèse humaine.

Ces recherches ont leur origine dans les travaux déjà

anciens de Bertrand et de Bourquelot sur le noircissement des champignons. Ces auteurs ont montré que ce noircissement résultait de l'oxydation par un ferment de divers acides aminés en particulier de la tyrosine; des faits analogues ont été observés par M. Furth chez les insectes. Le rôle d'un ferment dans les transformations d'un chromogène incolore en pigment noir se trouvait ainsi pour la première fois démontré.

L'application de ces données à la pigmentation cutanée a été faite d'abord par Birtoff. Cet auteur a constaté en effet que de la peau d'addisonien mise à l'étuve au contact de solution d'adrénaline ou de tyrosine, se pigmente beaucoup plus vite que si on la plonge dans une simple solution physiologique. Ces recherches ont été reprises et étendues par Bruno-Bloch à l'aide d'un nouveau chromogène, la dioxyphénylananine (par abréviation dopa) qui appartient également à la classe des acides aminés. Grâce à l'examen histologique des fragments de peau plongés dans une solution de dopa (dopa-réaction) Bruno-Bloch a pu constater le noircissement de certaines cellules de la peau et en étudier en détail la morphologie et la distribution.

Il est donc prouvé que la peau possède un *appareil mélanogénique*. Les cellules qui le composent secrètent un ferment capable de transformer par oxydation en mélanine un chromogène incolore qui appartient probablement au groupe des acides aminés et contient du soufre. La nature de ce chromogène n'est pas encore connue. Pour certains il est voisin de la tyrosine; pour d'autres tryptophane; pour d'autres enfin de l'adrénaline, hypo-

thèse qui si elle était vérifiée ouvrirait sur la mélanoder-mie addisonienne des aperçus intéressants.

L'élaboration du pigment se fait essentiellement au niveau de l'épiderme dans les cellules de la couche de Malpighi avant tout dans la couche germinative. Ces cellules contiennent du pigment à l'état normal et elles noircissent fortement si on les plonge dans une solution de dopa; elles sont donc capables d'élaborer le pigment; ce sont de véritables *mélanoblastes*. Il faut compter en outre avec deux ordres de cellules où l'étude histologique montre la présence de pigment : certaines cellules dermiques et les cellules de Langerhans.

Dans le derme on peut voir des cellules contenant de volumineuses granulations pigmentaires; elles sont allongées, parfois ramifiées et on ne les rencontre que dans le corps papillaire où elles viennent au contact de la couche profonde de l'épiderme. La nature de ces cellules dermiques a donné lieu autrefois à de multiples discussions. Or Bruno-Bloch a montré qu'elles ne noircissent pas dans une solution de dopa, qu'elles sont dopa-négatives. Ces cellules dermiques ne semblent donc pas capables d'élaborer de pigment; elles ne font que le transporter l'éliminer depuis l'épiderme vers les ganglions lymphatiques. Ce sont de simples *mélanophores*.

Les cellules de Langerhans enfin sont des éléments assez particuliers, de forme rameuse, situés à la base de l'épiderme et s'insinuant entre les cellules pigmentaires épidermiques. Les recherches de Borrel et de Masson tendent à les représenter comme des intermédiaires entre le derme et l'épiderme. Grâce à elles le chromogène est

pris dans les vaisseaux du derme et apporté aux cellules épidermiques où se fait la transformation en mélanine. De même pour l'élimination du pigment elles assurent le passage en sens inverse vers les mélanophores du derme. Destinées peut-être à assurer encore d'autres liaisons entre le derme et l'épiderme, elles apparaissent ainsi comme des organes de distribution à double sens, d'où le nom de *cellules amboceptrices* qui leur a été donné par Borrel et Masson.

Ces généralités sur la pigmentation étant connues on conçoit qu'une mélanodermie pathologique puisse se réaliser par deux mécanismes différents : ou bien une *suraactivité fonctionnelle des mélanoblastes*, ou bien une modification humorale aboutissant à un *apport accru de chromogène* au niveau de la peau.

Le premier de ces mécanismes correspond à la théorie classique. Après de nombreuses discussions sur la pathogénie de la mélanodermie on était généralement arrivé à distraire la pigmentation addisonienne du cadre de l'insuffisance surrénale proprement dite pour la rattacher à un *trouble de la régulation sympathique*. Les symptômes de la maladie d'Addison se trouvaient ainsi scindés en deux groupes : l'un d'origine glandulaire (asthénie-hypotension), l'autre d'origine nerveuse sympathique (pigmentation). Cette conception qui a été notamment défendue par Sergent et Bernard, s'appuie sur de nombreux arguments de valeur. (La mélanodermie fait, en effet défaut dans les syndromes capsulaires purs, soit expérimentaux (ablation des surrénales) soit cliniques (insuffisance surrénale aiguë). D'autre part la pathologie

générale de la pigmentation nous montre différents cas où des causes nerveuses peuvent être invoquées; la simple pigmentation du coup de soleil paraît bien résulter d'une suractivité réflexe des mélanoblastes de la peau; les pigmentations qui accompagnent certaines tumeurs abdominales capables de comprimer le plexus sympathique ou encore les hyperchromies de diverses affections nerveuses relèveraient du même processus. Le fait que la peau des addisoniens, privée de toute connexion vasculaire, se pigmente beaucoup plus qu'une peau normale dans une solution de tyrosine, prouve également qu'il y a bien chez ces malades un hyperfonctionnement de l'appareil mélanogénique cutané. Enfin la conception de Masson, qui fait de cet appareil une émanation du système nerveux liée au développement du sympathique, fournit encore un argument à la théorie nerveuse classique de la mélanodermie.

Cette théorie toutefois a soulevé des objections et n'est pas unanimement admise. Sézary notamment, remarquant que la mélanodermie est un symptôme assez banal, commun à la plupart des affections endocriniennes, présent dans les maladies aussi dissemblables que la cirrhose pigmentaire et la sclérodermie, n'admet pas son origine nerveuse. Pour lui la pigmentation addisonienne est liée à un *trouble humoral*, à une altération de la nutrition qui dépend directement de l'insuffisance glandulaire.

Depuis 1926 cette étude a été prise par M. le professeur Lœper qui a tendance à se rallier à une théorie plus exclusive : la glande serait tout et le sympathique peu de chose; la mélanodermie dépendrait directement de la

déficience glandulaire et des troubles de métabolisme qui en résultent et le système réticulo-pigmentaire lui-même dont il ne prétend pas nier l'intérêt, ne ferait que porter drainer et répartir les éléments mélanogènes que l'organisme l'addisonien lui fournit en excès.

La pigmentation de la peau est due à l'accumulation de la mélanine dans la couche profonde de l'épiderme.

La mélanine ne contient pas de fer : c'est un pigment aminé identique ou à peu près qu'on le trouve dans les poils, dans l'épiderme, dans la choroïde ou dans les sarcomes mélaniques. Il est très voisin de celui que Vern a si bien étudié chez les crustacés décapodes.

Il est certain que la mélanine contient un acide aminé voisin de la tyrosine, que cet acide vient du sang et que son excès dans le sang peut fort bien exagérer la pigmentation cutanée.

Beaucoup d'auteurs admettent que l'insuffisance surrénale laisse inutilisée un excès de tyrosine, que cette tyrosine s'accumule dans la peau et que l'oxydation la transforme de mélanogène qu'elle était en pigment mélanique.

La mélanine n'est pas qu'une substance aminée, c'est une substance amino-soufrée.

On sait que le soufre du sang est en proportion faible, qu'il ne dépasse guère à l'état normal 0 gr. 10 % dont 20 % du soufre neutre et 80 % du soufre oxydé, or l'augmentation de la thiémie existe dans certaines affections hépatiques surtout dans les cirrhoses pigmentaires; elle existe aussi dans la maladie d'Addison puisque dans deux cas M. le professeur Lœper a obtenu 0,17 cgr. et 0,23 cgr.

La suppression fonctionnelle ou expérimentale des surrénales accroît la thiémie et l'accroissement porte surtout sur le soufre neutre.

La surrénale semble donc jouer un rôle considérable dans le métabolisme du soufre. Comme elle ne peut le détruire elle le transforme ou le fixe.

La transformation est probable et doit consister en une oxydation, puisque la suppression anatomique ou pathologique de la surrénale produit un accroissement du taux du soufre neutre.

Elle peut consister en une fixation aussi et cette fixation apparaît d'une part dans le dosage comparatif du sang de l'artère et de la veine surrénale, d'autre part dans l'appréciation de la quantité du soufre contenu dans le parenchyme de la glande, enfin dans l'étude chimique du pigment.

On ne peut s'empêcher de rapprocher cette fonction thiopexique de la surrénale des modifications du soufre sanguin dans des lésions de la glande et la surrénalectomie.

On ne peut s'empêcher de penser également que l'accroissement du soufre résulte de cette intervention et peut augmenter la mélanine cutanée, qui est comme le produit surrénal un pigment soufré.

Il resterait à dire d'où vient ce soufre, qu'elle est dans ses variations la part de la protéolyse des tissus et de l'hémolyse, quelles sont les étapes biologiques de l'action surrénale et quelle filiation on peut établir entre l'albumine, l'hémoglobine, et le pigment surrénal, quel est surtout le rôle exact du soufre dans la production de la mé-

lanine et dans son oxydation; voilà autant de questions dont l'étude est pleine d'intérêt.

Mais il est bien établi depuis les travaux de Loeper et de ses élèves que :

1° la mélanine est une substance amino-soufrée;

2° la surrénale fixe du soufre;

3° la suppression des surrénales accroît le soufre de l'organisme;

4° accroissement de la thiémie coexiste avec la mélanodermie et joue vraisemblablement un rôle dans sa production.

Si ces recherches se confirment il faudra se demander si l'insuffisance des surrénales ne laisse pas inutilisés dans l'organisme justement les éléments qui servent à la fabrication de la mélanine. Si on tient compte d'autre part des parentés chimiques qui paraissent exister entre l'adrénaline et le chromogène de la mélanine on est conduit à penser qu'il y a peut-être un balancement entre ces deux substances, le défaut de l'une entraînant un excès de l'autre.

On voit que malgré ces nombreux travaux, la pathogénie de la mélanodermie addisonienne n'est pas encore exactement fixée. Il y a certainement une relation fonctionnelle entre la peau et les surrénales, relation évidente dans la maladie bronzée et qui, en sens inverse, explique peut-être les hémorragies surrénales si fréquentes chez les grands brûlés. Mais nous ne pouvons pas affirmer avec certitude si cette relation est purement nerveuse ou bien si elle est de nature chimique et emprunte la voie humorale. Il est possible d'ailleurs que les deux théories con-

tiennent chacune une part de vérité, que toutes les mélanodermies ne reconnaissent pas un mécanisme unique, et qu'en fin de compte une conception éclectique arrive à concilier les deux doctrines aujourd'hui en présence.

2° DANS LA CIRRHOSE PIGMENTAIRE.

La cirrhose bronzée pose différents problèmes pathogéniques qui ne sont pas tous entièrement résolus.

Pathogénie de la pigmentation.

A. — *La sidérose viscérale* retient d'abord l'attention des chercheurs. Il s'agissait d'expliquer l'accumulation anormalement élevée du fer non seulement dans le foie, mais aussi dans les autres organes : c'était posé sous une forme nouvelle le problème du métabolisme du fer dans l'organisme. Plusieurs théories ont été émises : elles sont toutes possibles de critiques :

a) La théorie hépatogène de Franot et Chauffard invoque un trouble fonctionnel de la cellule hépatique qui aboutit à une élaboration surabondante et déviée de pigment.

b) Toute différente est la théorie hématique entrevue tout d'abord par Letulle défendu par Régaud et Duvernay, Roque, Chalié et Nové-Josserand. C'est à une destruction faible mais constante de l'hémoglobine du sang qu'est due la sidérose, et ces auteurs invoquent comme arguments confirmatifs, d'une part l'anémie et la fragilité globulaire des diabétiques bronzés, d'autre part leurs résultats expérimentaux.

c) D'autres auteurs acceptent la théorie hépato-héma-

togène de N. Fiessinger. Dans cette théorie également l'hémolyse qui reste le fait initiale.

B. — *L'explication de la mélanodermie* est de date beaucoup plus récente. Avec Rahé Achard et Leblanc, N. Fiessinger et Laurent, on incrimina d'abord les altérations surrénales; mais elles sont inconstantes. Carnot et Castaigne admirent alors que la mélanine était un pigment voisin de la rubigine renfermant comme elle du fer, mais sous un état indécélable par les réactifs histo-chimiques : Le mécanisme de la sidérose et de la mélanose devenait ainsi univoque. Mais cette opinion avait été combattue par de nombreux auteurs. Lœper, en montrant que la mélanine est une substance amino-soufrée non ferrugineuse et en étudiant simultanément le métabolisme du soufre a pu préciser le mécanisme de la mélanogénèse et, plus encore donner à la pigmentation cirrhotique une explication très générale.

L'excès de mélanine dans la peau est en corrélation frappante avec l'excès du soufre sanguin. Cette hyperthiémie dépend à la fois d'une augmentation de l'apport soufré et d'un défaut de métabolisation du soufre. L'excès d'apport provient de la libération du noyau sulfo-aminé de l'hématie détruite par l'hémolyse. Le défaut de la métabolisation s'explique par la déficience des fonctions thiopexique et thio-oxydante du foie et de la surrénale altérés par la sclérose : de ce noyau albumineux naîtront des déchets sulfo-aminés et, finalement, la mélanine. Mais il y a plus : la lyse intrasplénique de l'hématie met en liberté, en même temps que des composés protéiques, le noyau ferrique non albumineux de l'hémoglo-

bine qui formera la rubigine. Tous ces produits restent d'abord fixés dans le foie, mais le débordent bientôt, inondent les viscères, encombrant l'épiderme. Rubigine et mélanine ont donc une même origine : c'est la destruction hématurique, mais leur constitution chimique est différente, comme aussi leur destinée. L'une affectionne les parenchymes glandulaires, l'autre se localise surtout dans les téguments. Au niveau de la peau, celle-là peut infiltrer les glandes sudoripares, celle-ci surcharge régulièrement la couche profonde de l'épiderme.

« A côté de la rubigine voici donc la mélanie. Et cette mélanine ne diffère pas de celle de la maladie d'Addison... Ainsi se rejoignent deux mélanodermies d'apparence différente, mais dont le mécanisme a de grandes analogies. L'un et l'autre résultant en totalité et en partie d'un encombrement sulfo-aminé de l'organisme; l'une et l'autre dépendant de la défaillance de la fonction oxydante ou pexique de deux organes différents couplés pour une même fonction » (Lœper).

Reste à expliquer la localisation élective au niveau des cellules au corps muqueux de Malpighi. Les expériences de Bruno Bloch apportent à ce sujet quelque lumière : elles prouvent que lesdites cellules contiennent une oxydase capable de transformer en mélanine un mélanogène encore indéterminé, mais qui appartiendrait au groupe des acides-aminés. Il n'est pas illogique de penser que le soufre intervient pour une part active dans cette transformation, sans préjuger l'action constitutive ou catalytique de ce soufre, ou le rôle oxydo-réducteur du composé soufré qu'Hopkins a décrit sous le nom de glutathion

L'ACTION DE LA VITAMINE C DANS LA MALADIE D'ADDISON

Depuis les travaux de Szent-Györgyi on a tout particulièrement insisté sur l'action de la vitamine C, sur la pigmentation de la maladie d'Addison. On a pu voir par cette thérapeutique le teint des addisoniens s'éclaircir.

Il est remarquable que les auteurs anciens pour obtenir de semblables résultats aient employé une thérapeutique, sans qu'ils le sachent, à base de vitamine C. Muir-Head et ses collaborateurs expérimentant de la substance surrénale dans quelques maladies d'Addison ont vu disparaître la pigmentation.

Morowitz parle dans ses écrits de 1934 de faits semblables avec des préparations de surrénale desséchée.

La vieille méthode de Grawitz a suscité un grand intérêt durant ces dernières années; elle comprenait un nettoyage de l'estomac avec du chlorure de sodium et une diète aux légumes; l'action de ce procédé a été éclairée par la nouvelle contribution apportée au traitement de la maladie d'Addison.

Mais si les travaux de Szent-Györgyi ont montré que la vitamine C a une action sur la pigmentation ils ont également établi qu'elle ne peut en aucun cas s'opposer à l'apparition ou au développement des autres symptô-

mes de l'insuffisance surrénale : l'acide ascorbique ne prolonge pas la vie d'animaux privés de leur glande surrénale; il n'influence pas l'évolution de la maladie d'Addison.

Morowitz a également insisté sur ce fait en 1934. Les signes de scorbut sont rares dans la maladie d'Addison, cependant Morowitz a rapporté un cas où il en existait et où la pigmentation aurait disparu totalement ainsi que les autres signes de scorbut après l'injection de la vitamine C. Cette observation ne doit entraîner que des conclusions prudentes : en effet si la pigmentation était due à une carence en vitamine C, elle devrait toujours être accompagnée de signes de scorbut. On peut penser que l'absence de vitamine C dans des surrénales, qui en dehors de cette carence seraient normales peut avoir d'autres conséquences si en même temps il y a une insuffisance surrénale. D'ailleurs Siher et Mullet ont montré dans leurs recherches en 1933 que la surrénale perd son acide ascorbique quand il y a avitaminose C.

D'autre part en 1933 le professeur Max Brödel et ses élèves ont noté la diminution de la pigmentation chez des malades atteints de la maladie d'Addison et soumis à l'extrait cortical. Le changement de couleur a été observé en faisant de la peinture de la peau à des intervalles variables pendant le traitement de la maladie. Quand on compare une série de peintures on peut noter les altérations qui sont survenues. Les changements sont assez caractéristiques et consistent en l'augmentation de la proportion de rose dans la peau et plus tard l'éclaircissement gradué du composant brun; ces changements qui ne

sont jamais rapides sont dus d'après le professeur Max Brödel à deux facteurs :

1° la cessation du dépôt excessif du pigment;

2° l'usage mécanique de couche extérieure de la peau sur laquelle la pigmentation a été déposée.

Nous, d'après les études que nous avons eu l'occasion de poursuivre sur les travaux de M.le Professeur Lœper, pensons que la dépigmentation est due au processus suivant : La pigmentation se produit par oxydation d'une substance mélanogène, et l'acide ascorbique est une substance oxydo-réducteur empêche l'oxydation de la substance mélanogène au niveau de la peau et par suite la pigmentation.

Nous rapportons ici deux observations :

L'une a été présentée par MM. Layani, Ravina, Donnat et Oreistein à la société médicale des hôpitaux de Paris. La seconde observation nous l'avons recueillie dans le service de la clinique médicale de M.le Professeur Lœper.

OBSERVATION I.

G. E..., 29 ans, chauffeur-mécanicien, entre le 28 mai 1935 dans le service de M. Layani pour un syndrome thoraco-abdominal douloureux survenu dans la nuit du 27 au 28 mai.

Ce syndrome consistait en une douleur dans le creux épigastrique à irradiation ascendante, tellement intense que le malade ne pouvait respirer durant trois à quatre jours mais ne présentait aucun horaire fixe, survenant d'un moment à l'autre.

Des crises analogues étaient déjà survenues pour la première fois en 1929 et depuis il a fait 7 ou 8 accidents semblables avant d'entrer dans le service.

A l'examen :

On est frappé par la teinte brune des téguments étendus à tout le corps. Cette teinte est particulièrement accentuée en certains points : aux régions exposées à la lumière, la face, le dos des mains, les cicatrices; elle respecte la paume des mains, la plante des pieds, le cuir chevelu. C'est une teinte brune, bronzée extrêmement intense.

Les cheveux, auraient parait-il, changé, de couleur, de châtain-noir, ils seraient devenus rouges. On retrouve cette pigmentation à la face interne des joues sous forme de petites taches grisâtres.

Cette pigmentation aurait débuté à l'âge de 18 ans, c'est-à-dire il y a onze ans environ. Mais c'est surtout depuis quelques mois qu'elle aurait présenté une telle intensité (remarque d'amis).

La langue est sale, mais humide, le ventre plat, souple, non douloureux à la pression. Le foie, actuellement, est augmenté de volume; le bord inférieur est palpable et légèrement douloureux. La rate peut être perceptible.

Il n'y a aucune douleur provoquée dans l'angle costo-vertébral. Le rein n'est pas perceptible.

Il n'y a aucune paralysie. La force segmentaire est partout conservée. Il n'existe aucun trouble ni de la sensibilité, ni des réflexes, mais légère douleur à la pression musculaire des mollets.

Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière. Les

poumons semblent normaux. Il n'y a aucune modification des bruits du cœur.

Le pouls est à 80. La tension artérielle est de 11-8 au Vaquez.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni sels, ni pigments biliaires. Épreuve de galactosurie du 17 juillet 1935 :

1° Deux heures après l'ingestion, le malade a émis 230 c. c. d'urine et a éliminé 0 gr. 50 de galactose;

2° Quatre heures après l'ingestion, le malade a émis 160 c. c. d'urine et a éliminé 0 gr. 12 de galactose;

3° Huit heures après l'ingestion, le malade a émis 176 c. c. d'urine et élimination néante;

4° Vingt-quatre heures après l'ingestion le malade a émis 460 c. c. d'urine, élimination néante.

Glycérine : 0,95 le 10-6-35.

B. W. : négatif.

Albumine totale du sérum . . . 82 gr. 20 ‰

Sang : Globules rouges 4.340.000

— blancs 7.400

Hémoglobine 80 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaire n. 52

Polynuc. e. 1

F. T. 3

Grands mononucléaires 1

Petits — 42

Lymphocytes 1 %

Résistance globulaire 0,46 %

Chlore globulaire = $\frac{2,60}{3,91}$ # 0,66

Chlore plasmatique = $\frac{2,60}{3,91}$ # 0,66

Chlore dans le sérum 3 gr. 35 ‰

Temps de coagulation : 13 minutes (technique de Laures).

Temps de saignement : 2 minutes.

Les selles : pas d'acides gras, présence de graisses, pas de sang.

Antécédents :

Il y a sept ans, le malade a été opéré pour un syndrome abdominal brutal, une laparotomie sus-ombilicale pratiquée à Mulhouse a montré une sclérose du pancréas.

Il y a deux ans, il a été hospitalisé pendant un mois pour des douleurs dans le creux épigastrique.

Pas d'antécédents spécifiques.

A. F. Père mort alcoolique.

Mère bien portante.

Deux frères, deux sœurs bien portants.

Quatre sœurs mortes.

Il s'agit donc d'un homme de 29 ans atteint de cirrhose pigmentaire typique. Il en a eu tous les signes et si le moindre doute subsistait il serait levé par les constatations opératoires qui furent faites à l'occasion de l'intervention pour un syndrome douloureux.

La laparotomie permit de constater une sclérose pigmentaire du pancréas et un aspect caractéristique rouge-brunâtre du foie très augmenté de volume. La biopsie du foie devait confirmer d'une façon irrécusable le diagnostic de cirrhose pigmentaire.

Ce malade a été soumis à un traitement par acide ascorbique (Vitascorbol) par voie buccale à la dose de 3 comprimés de 0 gr. 05 par jour pendant un mois, puis de 6 et de 10 comprimés pendant vingt-quatre heures.

En quatre mois, le malade a absorbé, sans la moindre gêne, 32 grammes d'acide ascorbique.

Les signes de cirrhose n'ont pas été modifiés, le foie a même légèrement augmenté de volume et les signes d'insuffisance fonctionnelle hépatique demeurent inchangés.

Mais l'influence de l'acide ascorbique sur la mélanodermie a été remarquable.

Progressivement, ce sujet (que ses camarades appelaient le martiniquais, le nègre, bien qu'il fût de pure souche française et né à Mulhouse), se mit à débrunir et à avoir des téguments de coloration pratiquement normale.

Ainsi, l'action de l'acide ascorbique a été *élective*, elle a porté seulement sur la mélanodermie, décolorant jusqu'aux cicatrices, effaçant en grande partie la pigmentation des muqueuses.

OBSERVATION II.

M^{me} B..., 42 ans, salle .

La malade entrée en décembre 1934 dans le service de M. le Professeur Lœper pour une pigmentation intense généralisée de tout le corps.

Son interrogatoire nous permet d'apprendre que ses antécédents sont entachés de tuberculose. Son père est mort jeune (une infection pulmonaire indéterminée), sa mère est morte à 47 ans. Elle a actuellement 4 frères et une sœur bien portants. Une sœur est décédée en 1918 d'une affection pulmonaire, et une autre sœur âgée de 35 ans est actuellement soignée pour une affection pleuro-pulmonaire.

Son mari est décédé en 1929 d'une tuberculose pulmonaire après une épisode pleurétique : mais il toussait déjà depuis un an quand son état nécessita une hospitalisation. La malade ne signale pour son propre compte aucun antécédent morbide, si ce n'est 2 fausses couches. Ce fut en 1927 que la malade constata l'apparition d'une pigmentation cutanée anormale, qui débuta par la face dorsale des mains, les coudes, les genoux, puis elle se généralisa progressivement. Quelques mois après le début de ce symptôme la malade présenta un léger œdème des membres inférieurs, puis des troubles digestifs assez importants, en particulier, des vomissements que calmaient les boissons glacées. Dès cette époque, elle se plaignait d'une constipation tenace qui ne l'a pas quittée depuis.

Enfin apparut une asthénie de plus en plus marquée qui obligea la malade à quitter son emploi dans un entrepôt de vins.

Elle se rendit alors à la consultation du service du Professeur Labbé, où le diagnostic de la maladie d'Addison fut certainement posé puisqu'on y institua un traitement par injections intra-musculaires d'extrait total de la glande surrénale. La malade ne voulut point alors être hospitalisée et elle fut suivie régulièrement au début, au moins, par le service de la consultation.

Le traitement produisit assez vite une amélioration, d'ailleurs, la malade à partir de cette époque se fit faire régulièrement pendant cinq ans son injection quotidienne de 1 centimètre cube d'extrait surrénal. En 1933 seulement, elle cessa son traitement sans qu'il en résultât de troubles importants.

A l'heure actuelle la malade se porte relativement bien, ne présentant qu'une asthénie légère : elle peut en effet accom-

plir sans fatigue des marches assez longues. Seule la station debout prolongée (plus d'un 1/4 d'heure) lui est encore pénible et elle doit rapidement s'asseoir. Elle a conservée cependant une mélanodermie intense et c'est ce symptôme qui l'a fait entrer à l'hôpital pour essayer d'obtenir une atténuation.

A l'examen. — Notre malade présente une pigmentation du type addisonien classique. C'est une mélanodermie généralisée respectant seulement la paume des mains, la plante des pieds et le cuir chevelu. Les téguments présentent une teinte brunâtre uniforme avec des pointillés plus foncés couleur tabac. Cette pigmentation est plus intense dans les plis de l'aîne, les paupières. L'aréole des seins est brune foncée. Il existe au niveau des jointures (genoux et surtout olécranes) des placards de vitiligo. La mélanodermie n'atteint pas les phanères.

Les muqueuses labiales présentent des taches ardoisées, comme d'ailleurs mais avec moins d'intensité, la face interne des joues. Il n'y a pas de taches évidentes sur la langue. La peau est sèche, rugueuse, comme déshydratée. Les cheveux sont souples et fins. Par ailleurs, l'appareil pileux est peu développé.

Il semble sans intérêt de noter qu'il existe à la face interne des 2 genoux des formations superficielles semblant être de nature lipomateuse.

La constatation de cette mélanodermie qui présente nettement le type addisonien nous entraîne à rechercher les autres signes concomittents permettant de la rattacher à sa cause d'insuffisance surrénalienne.

L'asthénie intense du début a disparu presque complètement : la force musculaire est conservée; il n'y a pas d'épuise-

ment rapide par effort continu ou consécutif : la main gauche moins forte se fatigue cependant plus que la main droite. Il n'y a pas non plus de fatigabilité intellectuelle appréciable.

Des symptômes digestifs du début, ne persiste qu'une constipation opiniâtre, la malade ne va à la selle qu'au moyen de laxatif. La tension artérielle prise à peu près quotidiennement avec l'appareil de Vaquez demeure à 10-6. L'auscultation du cœur ne révèle pas de lésions organiques. Le rythme est normalement lent, mais il existe une tachycardie après l'effort même minime. Cette tachycardie est parfois déclanchée par l'émotivité due à l'examen. La raie blanche surrénale du Sergent est assez nette. Pas de troubles menstruels.

Il n'existe pas de troubles nerveux provoqués au niveau des plexus solaires. Les réflexes tendineux sont diminués, il n'y a cependant pas de modification de la sensibilité, ni de parésie, ni amyotrophie. L'examen du sang révèle une anémie. L'hémoglobine est réduite à 75 %.

La numération globulaire donne :

Globules rouges	3.800.000
Globules blancs	5.000

Voici la formule leucocytaire la plus récente :

Polynucléaire neutrophile	73
Lymphocyte	3
Gros mononucléaires	13
Moyens	11

On trouve 2 gr. 24 de cholestérol par litre de sérum sanguin.

La recherche de la syphilis nous donne :

Bordet-Wassermann avec extrait simple = négatif.

Bordet-Wassermann avec extrait cholestriné = négatif.

Floculation (méthode de Kaln) = négatif.

Glycémie : 1 gramme (méthode de Baudoin).

La recherche du soufre sanguin par méthode de Lœper-Lesure donne comme résultat :

Soufre total (par litre de sérum désalbuminé) : 0,083.

Soufre oxydé (par litre de sérum désalbuminé) : 0,056.

SO

Rapport $\frac{SO}{ST} = 68 \%$.

ST

La réaction de Vernes à la résorcine donne = 14.

Il nous reste à rechercher l'étiologie de ce syndrome d'insuffisance surrénale : à part les antécédents familiaux de la malade, on ne trouve pas de signe clinique de la tuberculose. Rien à l'auscultation, ni rien à la radiographie. La cuti-réaction est positive.

Il n'existe pas non plus de tumeur visible de la région surrénale, ni trace de calcification dans cette région à l'écran.

La notion de 2 fausses couches, avant la maladie pourrait faire penser à la spécificité diagnostique infirmée par les examens biologiques.

Il n'existe pas de troubles des autres glandes endocrines, si ce n'est un léger dysthyroïdie, qui se manifeste par une émotivité et la disparition progressive du système pileux, en particulier des sourcils.

Le métabolisme basal est normal.

Nous avons commencé le traitement d'acide ascorbique chez cette malade d'abord par de petites doses pour éviter l'intolérance et avons augmenté petit à petit la dose de la façon suivante :

Le traitement commence le 8 janvier 1936 par voie intra-veineuse d'une ampoule de 0 gr. 025 de Vitascor-

bol, [qui est la même chose que l'acide ascorbique] par jour; ensuite le 28 janvier deux ampoules, et ainsi de suite nous avons augmenté de 3, 4, 8 ampoules de 0 gr. 025, puis 8 ampoules de 0 gr. 05 ce qui correspondait à une dose de 40 centigrammes d'acide ascorbique par jour, mais nous avons encore augmenté jusqu'à 1 gramme par jour et c'est à ce moment-là que la malade présente quelques troubles oculaires consistant à une capillarite et on a cessé le traitement. Pendant ces quatre mois on a injecté une quantité de 15 grammes d'acide ascorbique (vitascorbol).

Cette malade a eu comme alimentation le régime normal avec deux citrons par jour régulièrement depuis le 2 février 1936.

L'action d'acide ascorbique chez cette malade n'a pas été élective comme dans la première observation. Elle a changé de couleur surtout à la face, aux lèvres mais pas sur le corps (1).

La tension artérielle prise régulièrement n'avait aucun changement. La force musculaire a augmenté avec la diminution d'asthénie.

(1) Il est certain que la quantité d'acide ascorbique a été moindre chez cette malade que le malade précédent.

CONCLUSION

1° Les travaux de Szent-Györgyi, de Tillmans, des chimistes de Brimingham de Reichstein ont permis de fabriquer par synthèse l'acide ascorbique, substance qui possède toutes les propriétés physiques, chimiques et biologiques de la vitamine C.

2° Cette substance est absolument inoffensive; elle ne provoque pas d'accidents d'hypervitaminoses, l'excédent non utilisé par l'organisme est éliminé par les urines, ou la vitamine C peut être décelée et dosée grâce au réactif colorant les 2-6 dichlorphénolindophénol.

3° L'acide ascorbique ne provoque aucun trouble digestif, gastrique ou intestinal. On peut et il faut le donner à hautes doses dans les pigmentations.

4° L'acide ascorbique administré à hautes doses et d'une façon continue et régulière, a pu diminuer notablement la pigmentation mais non la supprimer.

5° Pour obtenir tel résultat il faut que l'organisme soit saturé d'acide ascorbique; autrement dit : l'arrêt de trai-

tement plus ou moins rapidement suivi de la réapparition de la pigmentation.

6° L'acide ascorbique n'a d'influence que sur la pigmentation, il n'influence aucun symptôme de la maladie causale, ni ne les développe, ni ne les aggrave.

Vu : le Président de la thèse,

LOEPER.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- DRIGALSKI (W. V.). — Contribution à l'étude du rôle de la vitamine C dans le métabolisme pigmentaire. *Klinische Wochenschrift*, n° 38, 22 septembre 1934, p. 1354.
- GIROUD (A.) et LEBLOND. — Localisation et évolution de la vitamine C dans l'organisme. *Ann. de physiologie*, n° 4, 1934, p. 950.
- Recherche histo-chimique sur l'acide ascorbique ou la vitamine C. *Bull. d'histologie*, n° 9, nov. 1934, p. 365 et 375.
 - Localisation dans l'organisme de l'acide ascorbique ou vitamine C. *Société anatomique*, 10 janvier 1935 *Le Nourrisson*, n° 4, juillet 1935, p. 261.
 - Répartition et évolution de la vitamine c dans l'organisme. *Presse médicale*, n. 54, 6 juillet 1935, p. 1085-1087.
 - Localisation histo-chimique de la vitamine C dans le cortex surrénal. *C.-R. Société de Biologie*, t. CXV, n° 7, 1934, p. 705, s. du 17 février 1934.
- GIROUD (A.) et LEBLOND. — Localisation de la vitamine C dans l'organisme. *Journal des sciences médicales de Lille*, n° 15, 15 avril 1934.
- Remarque sur la cytologie de la vitamine C. *Journal des sciences médicales de Lille*, n° 23, 1934.

- Cycle de la vitamine C (acide ascorbique). *Journal des sciences médicales de Lille*, n° 47, 25 nov. 1934.
 - et RATSIMAMANGA. — L'acide ascorbique ou vitamine C au niveau du tégument. *Presse médicale*, n° 32, 20 avril 1935, p. 651. *Soc. fr. derm. et syphil.*, 14 mars 1935.
 - et RATSIMAMANGA. — La vitamine C (ac. ascorbique) dans la peau. *C.-R. Soc. de Biologie*, n° 4, 1935, p. 321, s. du 26 janvier 1935.
- GRIEUX et BELLAND. — Répartition et évolution de l'acide ascorbique dans l'organisme. *Presse médicale*, 6 juillet 1935, p. 1085.
- HARRAP. — Le diagnostic et le traitement de la maladie d'Addison. *The journ. of amer. Med. assoc.*, n° 23, 10 juin 1933, p. 1850.
- KREITMAIR (H.). — Contribution à la pharmacologie de l'acide ascorbique (vitamine C). *Archive fuer experimentelle Pathologie and pharmacologie*, t. 176, fasc. 2 mars 1934.
- LAYANI, RAVINA, DANNARD, OREISTEIN. — Cirrhose pigmentaire, rétrocession très prononcée de la mélanodermie en quatre mois sous l'influence de fortes doses d'acide ascorbique. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, LIX, p. 1782, 10 décembre 1935.
- LEBRANCHU. — Forme prolongée de la maladie d'Addison. *Thèse*, 1935, p. 173.
- LÆPER, GARCIN, DECOURT. 1926. — Fonction soufrée de la surrénale. *Presse médicale*, n° 77, p. 1209.
- LÆPER, LESURE, TONNET. 1926. — Soufre et pigments sur-

rénaux. *Compte rendu de la société de Biologie*, 26 mars 1926.

LÆPER, OLIVIER, DECOURT. — La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin. *Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 19 février 1926, p. 283.

MATHIEU (René). — La vitamine antiscorbutique. *Le Nourrisson*, n° 6, novembre 1934.

MOROWITZ. — Pigmentation cutanée pathologique et vitamine de pigment. *Klinsche Wochenschrift*, t. 13, 3 mars 1934, n° 9.

MOURIQUAND, EDELCEURJOLY. — Recherche de l'acide ascorbique dans les surrénales et les reins des animaux carencés (réaction de Giraud et Leblond). *Presse médicale*, n° 18, 2 mars 1935, p. 350. *Soc. Méd. des hôpitaux de Lyon*, 12 février 1935.

PAGNIEZ. — *Presse médicale*, deux articles originaux sur la vitamine C.

REICHSTEIN, GRUSSNER et OPPENAUER. — Synthèse de l'acide ascorbique (vitamine C). *Helv. chim. acta*, 1933. *Journ. de pharmac. et chimie*, n° 11, 1^{er} juin 1935, p. 560.

SCHAD (A.). — Vitamine C, influence of an pigmentation. *Klinische Wochenschrift*, 1935, I 4, p. 60. *Quarterly journ. of pharm. and pharmacology*, n° 2, avril-juin 1935, p. 277.

— Influence de la vitamine C (acide ascorbique) sur le processus de pigmentation. *Klinische Wochenschrift*, 12 janhvier 1935, n° 2, p. 61.

SIWE (S.). — Das verhalten des C vitamins Bei morbus addi-

soni (la vitamine C dans la maladie d'Addison).

Klinische Wochenschrift, 14 sept. 1935, n° 37, p. 1311.

SEZARY. — Pathogénie et sémiologie des mélanodermies du type addisonnien. *Presse médicale*, 9 avril 1921, p. 281.

SZENT-GYÖRGYI. — Vitamine C adrénaline et surrénale. *D M. W.*, n° 22, 27 mai 1932, p. 852.

SZULE. — Traitement de la maladie d'Addison avec le cortigène et la cure du jus du citron, modification du métabolisme au cours de la maladie d'Addison. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1933, p. 651.

TENCHIO. — La vitamine C agit-elle sur le processus normal de la pigmentation? *Klinisch. Wochenschrift*, 20 octobre 1934, n° 42, p. 1511.